

## 皮膚の若さの維持と老化のメカニズムを解明

東京医科歯科大学難治疾患研究所幹細胞医学分野の西村栄美教授、松村寛行助教、劉楠氏らの研究グループは、同大学院皮膚科学分野の並木剛准教授らとの共同研究で、皮膚の老化の仕組みが、幹細胞競合による恒常性維持機構の疲弊によることをつきとめた。その研究成果は、国際科学誌 Nature（ネイチャー）に、2019年4月3日にオンライン版で発表された。



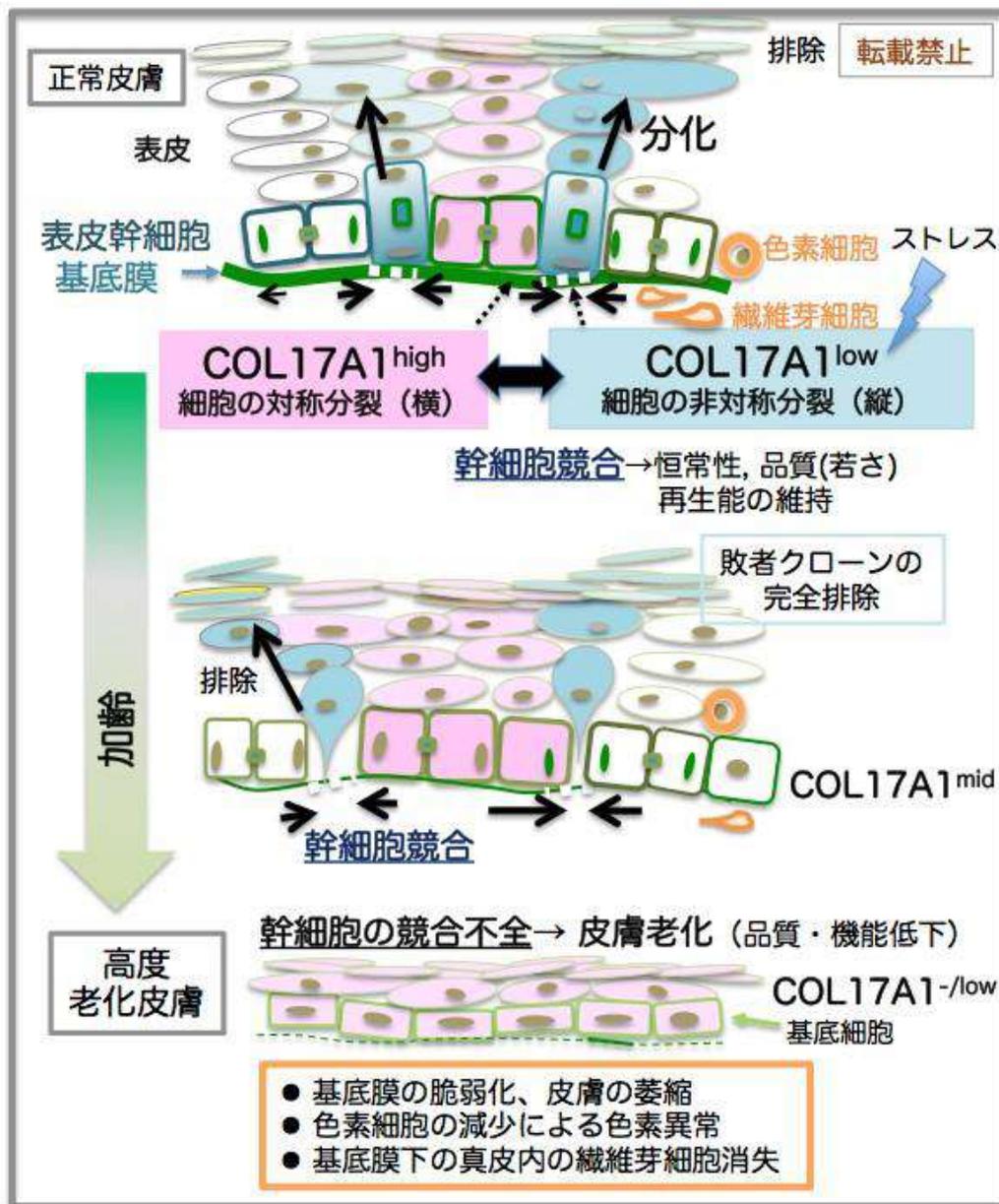
西村 栄美教授（中央）、松村 寛行助教（左）、劉 楠大学院生（右）

組織・臓器の老化においては、日々発生する内因性ならびに外因性の損傷やストレスがその誘因となることが知られている。しかし、通常は紫外線を少々多めに浴びたところで直ちに皮膚に老化細胞が蓄積して高齢者のような皮膚になるわけではなく、皮膚は何十年という長期にわたってその若さと機能を維持し続ける。皮膚表面の表皮をはじめ上皮組織は活発な新陳代謝を行っており、多くの幹細胞クローンが消滅する一方で一部の残存クローンが増大する現象が観察された。この幹細胞の消滅と残存は一見ランダムに見えることから“中立的幹細胞競合”と呼ばれているが、それが生涯にわたって本当に中立的におこる現象なのか、むしろ選択的に適応度の高い細胞を選択する細胞競合を反映しているのかについては明らかにされていなかった。

本研究では、実際に生体内の幹細胞の動態と運命を解析することにより、表皮幹細胞においてストレス応答性の幹細胞競合が起こっていること、特に幹細胞と基底膜を繋ぐヘミデスモソーム構成成分である XVII 型コラーゲン（COL17A1）の発現がゲノムストレス/酸化ストレス誘導性のタンパク質分解によって生理学的に変動し、その結果、個々の幹細胞における COL17A1 の発現量に有意な差異を生じていること、その差異が幹細胞分裂の様式に差を

生じることで、幹細胞間における細胞競合を引き起こすことを明らかにした。

マウス成体内での *in vivo* 多色幹細胞クローン分析と *in vitro* の3次元細胞培養モデルなどを駆使することにより、COL17A1 高発現細胞が水平方向に対称性分裂して基底膜上で増幅する（勝者幹細胞クローンとなる）のに対して、加齢により COL17A1 を失った細胞（低発現細胞）は非対称分裂（縦分裂）を連続して行いながらヘミデスモソーム構成分子やヘミデスモソーム構造を失って基底層との係留が減弱していく過程が観察されました。その結果、限られた空間内で両者が互いに競合しあうこととなり、後者は次第に基底層（ニッチ）から排除され分化を経て皮膚表面から排除されることが明らかになりました。これらの敗者クローンは、酸化ストレスやゲノムストレスに続く DNA 損傷応答を経て COL17A1 の発現減少、ヘミデスモソームの消失を引き起こし、基底膜からの微小剥離により皮膚から排除することも明らかになりました。したがって、COL17A1 高発現細胞が表皮幹細胞として長期にわたって維持されており、COL17A1 レベルのより低い低品質細胞を皮膚から排除し続けるなかで、自身も次第に COL17A1 の発現を失ってしまうため細胞競合が減弱して表皮の細胞競合が減弱して表皮の老化が顕著となることが明らかになりました。



さらに表皮の角化細胞以外に表皮内でメラニン色素を産生している色素細胞や表皮の基底膜下に分布する繊維芽細胞などに着目して解析したところ、表皮幹細胞の細胞競合が反復されるなかで、表皮基底層から排除されていく敗者クローン細胞集団に囲まれていた色素細胞も周囲の敗者細胞と一緒に排除されること、ならびに基底膜下の真皮内の繊維芽細胞も表皮幹細胞におけるヘミデスモソームの構築変化と並行して消失していくことが観察された。このような真皮浅層の繊維芽細胞の消失は真皮の細胞外マトリックスの構築にも変化を及ぼして深部に波及しうるため、臓器としての老化へと繋がっていくものと考えられた。

最後に、表皮幹細胞において COL17A1 を恒常的に発現させた高週齢マウスを解析すると、皮膚の老化の抑制効果ならびに再生促進効果が得られた。さらに COL17A1 の発現を誘導する低分子化合物によって皮膚の再生促進効果が得られており、今後皮膚老化の新規治療的戦略や予防へと繋がることが期待される。他の臓器の上皮組織においても同様に幹細胞競合が臓器の恒常性と老化を制御している可能性や、その制御が健康長寿に繋がる可能性も考えられるため、今後の広がりやあらたな展開が期待される。

(日文发布全文 [http://www.tmd.ac.jp/press-release/20190404\\_1/index.html](http://www.tmd.ac.jp/press-release/20190404_1/index.html))

文 JST 客观日本编辑部